

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

特集/最近の美白剤の研究開発動向

ビタミンCおよびその誘導体の美白作用

江川 麻里子*¹ 坂本 哲夫*² 熊野 可丸*³

Abstract : Ascorbic acid is known to have whitening effect, but it is unstable, easily decomposed and easily inactive. So many ascorbic acid derivatives have been developed, but there were few derivatives that had activity of ascorbic acid. In this paper, we introduce four derivatives, such as AA-2S, AA-2P, AA-2G and CIP. Among them, AA-2P and AA-2G break down into ascorbic acid on the epidermis and show almost the same activities as ascorbic acid. It also reported that CIP was absorbed percutaneously and showed inhibition effect of melanin production.

Key words : Ascorbic acid, Whitening effect, AA-2S, AA-2P, AA-2G, CIP

1. はじめに

アスコルビン酸(ビタミンC)は、グルタチオンなどと同じく生体内に存在する水溶性低分子抗酸化剤として、生体の各種障害に対し防御機能を発揮する。生体に重要な役割を果たしている物質である。

アスコルビン酸の欠乏は、最終的には生体に対し重大な障害、たとえば壊血病などに結びつくことから生体にとっては不可欠な成分として位置づけられている。しかしながら、ヒト・サル・モルモットでは、他の哺乳動物と異なりアスコルビン酸生合成の最終段階に関与する酵素、L-グロノラクトンオキシダーゼが欠損しているため、生体内

で合成できず外部からの投与が必要である。そのため、その生理的必要性が測定されていて、約50mg/日というような、他の補酵素としての役割を有するビタミンに比べてはるかに多い量を食物から採ることが望まれている¹⁾。さらに、近年この生理的必要性よりかなり多くの量を摂取することによって、(約500~1000mg/日以上)、免疫賦活作用、抗腫瘍作用などの薬理効果が認められることも報告されている。

生体維持に必須な成分であるアスコルビン酸は、同時に皮膚の異常色素沈着を抑制する作用があることが知られていることから、皮膚の美白を目的とした化粧品・医薬部外品に広く配合されている。これはアスコルビン酸それ自身が生体内に

"Whitening effect of vitamin C and its derivatives."

*¹ Mariko Egawa, ** Tetsuo Sakamoto, ** Yoshimaru Kumano (Innovative Products Research Laboratories, Shiseido Co., Ltd. 株式会社資生堂第1開発研究所-223 神奈川県横浜市港北区新羽町1050)

* (写真左) 1993年筑波大学第2学群農林学類生物応用化学専攻卒業、同年資生堂入社、現在資生堂リサーチセンター第1開発研究所研究員
* (写真中央) 1970年山梨大学大学院工学研究科修士課程修了、同年資生堂入社、現在資生堂リサーチセンター第1開発研究所副主幹研究員、薬学博士
* (写真右) 1966年東京理科大学理学部応用化学科卒業、同年資生堂入社、現在資生堂リサーチセンター第1開発研究所所長、資生堂役員待遇



28 32
33-36

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

存在していることから安全性が高いとの認識があること、ビタミンCの美白効果に対して消費者は信仰にも似た信頼感をもっていること、さらにイメージ的にも化粧品配合成分として適した物質であることに起因する。

しかしながら、一般に化粧品・医薬部外品に使用されているアスコルビン酸は他のビタミン類と異なり熱や酸化に対して極めて弱く、不活性化ならびに分解を受けやすいことが大きな欠点となっている。これは図1に示す構造式のように、 γ -ラク톤環内で共鳴構造をなす2, 3位のエンジオール基が水溶液中で不安定なことに起因するとされている。このように、熱や酸化に対し極めて弱く、不活性化ならびに分解を受けやすいことから、粉末製品以外の医薬部外品・化粧品中ではその利用が著しく制限されていた。化粧品・医薬部外品に配合して、薬剤としてその生理作用を肌に発揮させるためには、いかにアスコルビン酸を安定化して配合するかが重要な課題となる。

前述したアスコルビン酸の種々の生理作用・薬理作用は、その構造内の2位と3位のエンジオール基によるものであることが明らかにされている。したがって安定化のためにエンジオール基をつぶしてしまうと、生理作用や薬理作用は認められなくなり、逆にエンジオール基をそのままにしておくと安定性が悪くて使用に適さないと二律背反に悩むこととなる。

このため近年、アスコルビン酸としての生理作用・薬理作用を有しながら、一方で安定化させた多くの誘導体を開発しようとする努力が多くの研究機関で行われている。特許調査などからみると、L-アスコルビン酸エステルとしては、高級脂肪酸エステルであるアスコルビン酸-3-パルミテート、アスコルビン酸-2, 6-ジパルミテート、アスコルビン酸-3, 6-ジパルミテート、アスコルビン酸-2, 5, 6-トリパルミテートなどが出願されており、有機酸エステルとしては、アスコルビン酸-2-ベンゾエート、5, 6-イソプロピリデン-アスコルビン酸-3-ベンゾエート、アスコルビン酸-3, 5, 6-トリベンゾエートがある。さらに、無機酸エステルとしては、リン酸エステルと硫酸エステルが知られている。しかし、これらのほとんどは

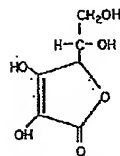


図1 アスコルビン酸の構造

有機化学合成法によるもので、反応が複雑なうえ、部位特異的化学基の導入が制御できず、また精製も困難で生産コストが高く実用に適さないものがほとんどである。さらに、生体内でアスコルビン酸としての生理作用を発揮するものはあまりなく、安定性に関しても必ずしも解決したものではなかった。

本報では安定型アスコルビン酸として知られ、化粧品・医薬部外品分野で利用されている誘導体を紹介することにした。すなわち、水溶性の硫酸エステルであるL-アスコルビン酸-2-硫酸 (AA-2S)、リン酸エステルであるL-アスコルビン酸-2-リン酸 (AA-2P)、近年開発されたL-アスコルビン酸-2-グルコシド (AA-2G)、そして油溶性の誘導体である2, 3, 5, 6-O-テトラ-2-エチルヘキサノイル-L-アスコルビン酸 (CIP) について述べることにする。

2. 美白のメカニズム

シミ（色素沈着）は老化によって促進されることが明らかとなっている。このシミの原因はメラニンの過剰生産によるものと考えられているので、次にメラニンはどのようにして産生されるかを述べることにする。

白人と黒人を比べると、メラニン量は明らかに白人が少なく、日本人はその中間に位置する。

この皮膚のメラニンは、表皮基底層に存在するメラノサイト内で生成される。メラノサイトは神経冠から発生し、デスモソームをもたず遊走性があり、分裂はあまり活発ではない細胞である。メラノサイトで産生されたメラニンは、絶えず分裂して皮膚を常に新しく保っているケラチノサイトに受け渡され、皮膚上層に運ばれ、最終的に垢となって剥がれ落ちる。メラニンは黒色で水に不溶

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱いにあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

のユーメラニンと赤色や赤茶色のフェオメラニンに分けられる。

メラニン生成の初期酸化反応では、銅を含有する酵素チロシナーゼの存在が不可欠と考えられている。メラノサイト内でまずチロシンはチロシナーゼによってドーパ、さらにドーパキノンへと酸化される。

最近、ユーメラニンは、ドーパキノンからドーパクロムを経て2つの経路で生成されることが解明されてきた。ひとつは、メラニンモノマー5, 6-ジヒドロキシインドール (DHI) が重合してできる系と、もうひとつはドーパクロムからドーパクロムトートメラーゼ [DOPA Chrome Tautomerase (TRP-2)] により触媒されメラニンモノマー5, 6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸 (DHICA) になり、DHICA-オキシダーゼによりインドール-5, 6-キノン-2-カルボン酸への変換が触媒されてユーメラニンが生成する系である²⁾。

フェオメラニンはチロシンのチロシナーゼによる水酸化反応からドーパ (DOPA) の生成、そしてドーパの酸化を経るメラニンポリマーの生成過程において、ドーパキノン以降にユーメラニンの系と分岐して生成される。このフェオメラニンの生成経路は、グルタチオンやシステインなどのチオール化合物によって調節されることも明らかになってきた。これらチオール化合物はユーメラニン生成経路をフェオメラニン産生経路に切り換えるだけでなく、チロシンの水酸化にも関与していることも明らかになっている。

このようにして生成されたメラニンはリン脂質や蛋白質と結合してメラニン顆粒となり、これがのちにケラチノサイトに取り込まれ、ケラチノサイトの角化とともに皮膚の上層に移行して、角質層の脱落とともに皮膚外に排出されるのである。

皮膚科の領域に属するような重大な皮膚疾病でなく、化粧品の中で取り扱う色素沈着は、主に紫外線に曝露されることによって起こるものといわれてよい。メラノサイトに紫外線が曝露すると酵素チロシナーゼが活性化されて、メラニン生成が促進する。そして、生成した過剰のメラニン顆粒がケラチノサイトに受け渡され、皮膚に色素沈着

が起こるとされている。また、近年皮膚に紫外線が曝露されることによって、ケラチノサイトは種々の情報伝達物質 (プロスタグランジン、 α -MSH、エンドセリンなど) も放出し、これがメラノサイトに作用し、メラニン生成を促進するという機序も報告されている³⁾。

色素沈着を防ぐには、上述からメラニン生成を抑制することが肝要であるが、このためには最終的なメラニン顆粒が生成するまでの過程のどこかの過程を防ぐかで、種々の方法が考えられる。これらの中で、現在実用化されている、あるいはそれに近い方法としてはチロシナーゼの活性を阻害する方法、チロシナーゼ活性に対しては直接作用しないが結果的にメラニン生成を抑制する方法、たとえば、角化細胞からの情報伝達物質を抑制する方法などが提案されている。

日焼けによるシミ、ソバカスを防ぐ美白剤として医薬部外品に使用されているアルブチンは、チロシナーゼの活性化を防ぎ、メラニンの過剰な生成を抑制するものである。

主題の、アスコルビン酸による美白作用の機序としては2つの機序があるとされている。ひとつは、ドーパがチロシナーゼによって酸化されドーパキノンになる際に、アスコルビン酸は生成したドーパキノンをもドーパに還元する。この時アスコルビン酸はデヒドロキシアスコルビン酸に変化するが、アスコルビン酸が存在する限り理論的にはドーパキノンからドーパクロムの反応は進行しないはずである。もうひとつは、メラニンへの直接的作用であり、アスコルビン酸の存在下黒色の酸化型メラニンを還元するのである。しかしながら、先に述べたとおり水溶液中で不安定なため、化粧品中にアスコルビン酸を添加しても、すぐに分解するのでこれらの作用は期待できない。そこで、アスコルビン酸を安定化させた誘導体が必要とされるわけである。

3. L-アスコルビン酸-2硫酸 (AA-2S)

アスコルビン酸を安定化するためには、強い還元性をもつ不安定な2位、3位のエンジオール基を置換し、安定化することが考えられる。

AA-2S は、図2に示したように、アスコルビ

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

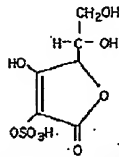


図2 AA-2S の構造

ン酸の2位に硫酸基を結合させた水溶性の誘導体である。

これは、1969年に Mead らにより豊年エビ (brine shrimp) の卵囊中から初めて単離され、1971年に Mumma らが生理活性作用としてラット体内でのコレステロールの硫酸化促進作用を發表して以来生物学的研究対象となった^{6)~10)}。

この AA-2S は生体内に広く分布しており^{11)~13)}、その作用としては、コレステロールやムコ多糖への硫酸基の転移作用^{14)~16)}、抗壞血病作用などがあると言われている一方で^{17)~19)} 否定的な報告もあり^{18)~19)} まだその生理作用・代謝機構に関しては不明な点も多い。

AA-2S に経皮吸収についても研究されており、モルモット背部皮膚に AA-2S を塗布すると24時間で塗布量の0.85%が経皮的に体内吸収され、体内の各組織中に存在したと報告されている。また皮膚内での分布は、塗布後2時間ではほとんどは角層中に存在しており、表皮・真皮にまで浸透している量は2時間で塗布量の0.35±0.05%であり、6時間では1.1±0.1%、24時間では4.8±0.4%である。塗布24時間では、AA-2S の量は表皮中の方が多いが、真皮までも AA-2S が透過すると報告されている。また、塗布24時間で角層中に存在する AA-2S はほとんど AA-2S のままで存在し、真皮まで透過した AA-2S は24時間で19%が加水分解されており、AsA として15%、DAsA として4%が皮膚内で存在していると報告されている²⁰⁾。

AA-2S の酵素による加水分解はボウシエウボウの肝臓抽出物により起こることを1974年に畑中らが報告し²¹⁾、また稲垣ら²²⁾ はモルモットの各臓器、ウサギ、魚類の肝臓中に分解活性を認めている。A. L. Fluharty ら²³⁾ は AA-2S がヒト尿中

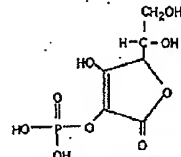


図3 AA-2P の構造

のアルカリフォスファターゼにより加水分解され、正常ヒト線維芽細胞抽出物によっても加水分解されることを報告している。

しかし、この酵素の存在は、ヒト皮膚、特に表皮ではまだ発見されていないことから、化粧品に配合してメラニン抑制などのビタミンCの生理作用を期待することはできないというのが一般的な考え方である。

したがって、メラニン生成抑制という観点から AA-2S を考えると、アスコルビン酸の2位の水酸基が硫酸基で置換されているために、チロシナーゼ活性阻害作用を示さないことから、否定的にとらえるべきで、美白用の原料として用いることは一般化されていない。

4. L-アスコルビン酸-2-リン酸 (AA-2P)

AA-2P は、図3に示したように、アスコルビン酸の2位にリン酸塩を結合させた水溶性の誘導体である。

アスコルビン酸のリン酸エステルとしては、Cutolo²⁴⁾ によって開発されたアスコルビン酸-モノリン酸エステル、Clarkら²⁵⁾ によるアスコルビン酸-2-フェニルリン酸およびアスコルビン酸-3-フェニルリン酸が報告されている。野村らは Cutolo の方法を改良して高収率でリン酸エステルを合成するのに成功し、クロマトグラフィーによって、アスコルビン酸-3-リン酸、アスコルビン酸-2-リン酸、アスコルビン酸-3-ピロリン酸、ビス-アスコルビン酸-3,3'-リン酸が含有されていることを確認した。その後、AA-2P の高純度合成法に関しても報告している²⁶⁾。

今回紹介するアスコルビン酸-2-リン酸としては、マグネシウム塩、ナトリウム塩、カルシウム

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
 取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

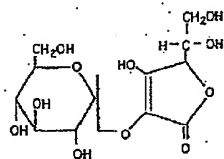


図4 AA-2Gの構造

塩が知られているが、マグネシウム塩はナトリウム塩やカルシウム塩より結晶化しやすいことから、一般的にはマグネシウム塩が使用されているが、美白作用に関しては当然ではあるがどの塩のAA-2Pでも違いは認められない。

AA-2Pは、表皮でアルカリフォスファターゼによってアスコルビン酸に分解され、アスコルビン酸としての生理作用を示すことが明らかになっている。しかしながら、AA-2Pは、中性からアルカリ領域では加水分解されずに安定であるが、酸性下では容易にアスコルビン酸と無機リン酸に加水分解される。また、ある種の増粘剤と共存すると化粧品品の粘度を低下させることも知られている。そのため、化粧品品で使用する際には注意が必要である。

5. L-アスコルビン酸-2-グルコシド (AA-2G)

AA-2G (2-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸) は、図4に示したように、アスコルビン酸の2位にグルコースを結合させた水溶性の誘導体で、岡山大学の山本らが哺乳動物の酵素によるビタミンC配糖体に関する研究の過程で発見したものである²⁾。

AA-2Gは、表皮および真皮内で α -グルコシダーゼによって徐々にアスコルビン酸に分解され、アスコルビン酸としての生理活性を示すことが認められている。

AA-2Gは、アスコルビン酸とマルトースからラットやモルモットの体内で合成されること、唯一肝臓ではマルトースの非存在下でも合成されること(グリコーゲンが利用されていると推測されること)アスコルビン酸とマルトースを経口的に与えることにより哺乳動物の生体内で微量では

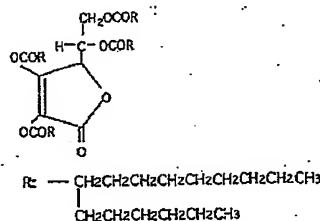


図5 CIPの構造

あるが生成され尿中に排泄されることから、AA-2Gはアスコルビン酸の体内貯蔵型として肝臓に蓄えられ、必要に応じて分解されアスコルビン酸の血中維持に役立っていると考えられている。

AA-2GはAA-2Pと異なり、酸性溶液中だけではなく中性溶液中でも安定であること、溶解性も良好なことから化粧品に配合しやすいという長所を有する。

6. 2, 3, 5, 6-O-テトラ-2-エチルヘキサノイル-L-アスコルビン酸 (CIP)

さて、今まで述べた誘導体が水溶性であるのに対して、CIPは、1132 g/molという高分子量の油溶性のアスコルビン酸誘導体であり、その構造は図5に示した。この物質は、無色透明液体で臭いはほとんどなく、粘度は20℃で280cps、比重は0.93、表面張力は26.7dyne/cmである。このCIPは、日本ケミカルズ㈱がエステル油分として市販しているビタミンC誘導体であり、化粧品油分との相溶性が良好である、経時的な着色もなく熱安定性も良好である、水分透過性を有する、顔料分散性が良好である、SOD様活性をもつなど多くの特徴を有している。

ヒト皮膚への浸透性は、テープストリッピング後CIP配合クリームを塗布すると、24時間後表皮中のCIP濃度は12~22%、真皮中では0.6~2.4%である²³⁾。このようにこの誘導体は、経皮吸収性に優れた油溶性の誘導体である。

化粧品・医薬部外品分野では今まで主に水溶性のアスコルビン酸誘導体が開発されてきたため、CIPのような油溶性誘導体は今後化粧品分野への配合が期待される物質である。

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
 取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

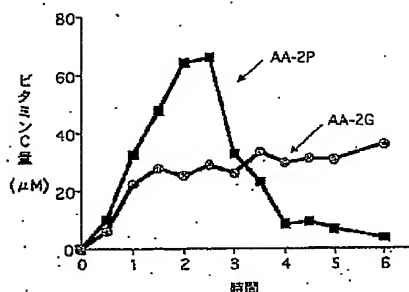


図6 アスコルビン酸への転換率

7. ビタミンC誘導体の美白効果

では次に、化粧品中での美白効果が期待されるアスコルビン酸誘導体、すなわち AA-2P, AA-2G, CIP について、その美白作用について述べることにする。

まず水溶性の誘導体である AA-2P および AA-2G について述べる。この2つの誘導体は両方ともアスコルビン酸の2位を他の基で置換した水溶性の誘導体であるが、皮膚内でのアスコルビン酸への転換速度に大きな違いがあることが明らかになっている。

表皮のホモジネートに AA-2P および AA-2G を添加し、中性下アスコルビン酸への転換率を還元法によって経時的に測定すると、AA-2G の場合反応液中に生成されるアスコルビン酸量は長時間一定レベル以上を保つことが示されたが、AA-2P の場合は一過性に増加するがその後逆に減少する傾向がみられた (図6)。すなわち、AA-2P が素早く分解されることから、いかなれば速効性の誘導体であるのに対し、AA-2G は徐々に分解される活性持続型であり、薬理的には AA-2G の優位性が認められている。これは、両誘導体をアスコルビン酸に分解する酵素の違いに起因する。

AA-2P を分解するアルカリフォスファターゼは、表皮に存在し、細胞膜上で作用し AA-2P をアスコルビン酸に分解する。そして、生成したアスコルビン酸はアスコルビン酸トランスポーターにより細胞内に運ばれ、その生理作用が発揮され

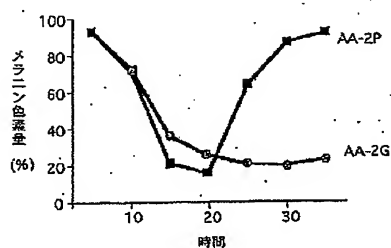


図7 メラニン生成過程での還元作用

るのである。一方、AA-2G を分解する α -グルコシダーゼは表皮および真皮内に存在し、AA-2P と同様に細胞膜上で作用し、AA-2G をアスコルビン酸とグルコースに分解する。アスコルビン酸の細胞内への取り込み時に α -D-グルコースが存在すると、アスコルビン酸の取り込みが減少する。これは、アスコルビン酸トランスポーターがナトリウムイオン濃度を介してグルコーストランスポーターと相互作用を起こすと言われているためである。このため、細胞内へのアスコルビン酸の取り込みが抑制され、この結果、細胞外にアスコルビン酸が蓄積することとなる。この結果、 α -グルコシダーゼのフィードバックコントロールが作用し、酵素反応が停止するといった機構が考えられていて、これが AA-2G の効果の持続性を示す原因と推定されている。

このような分解性の違いは、両誘導体の美白作用へも影響している。

アスコルビン酸およびその誘導体はメラノサイト内でドーパキンをドーパに還元することによってメラニンの生成を抑制し、美白効果を発揮すると言われている。この作用をみるため、B-16メラノーマ細胞に AA-2P, AA-2G を加えて培養し、細胞内メラニン量を及川らの方法²⁰⁾によって測定した。この結果を図7に示した。薬剤無添加の培養液の場合、細胞内メラニン量は培養48時間で定常となった。AA-2P 添加によるメラニン生成抑制は20時間まで持続したが、それ以降はメラニン生成量が急激に増加したのに対し、AA-2G 添加の場合は72時間目までメラニン生成を抑制

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
 取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

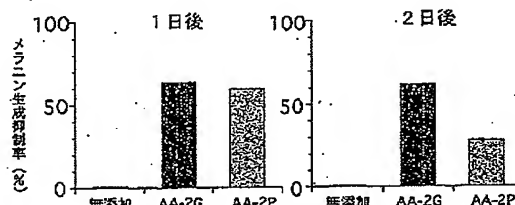


図8 生成メラニンの還元作用

する傾向が観察され、美白作用に関しても効果持続性が認められた。

さらに、アスコルビン酸およびその誘導体は生成した黒色メラニンを淡色化する作用を有することも知られている。48時間培養したB16メラノーマ細胞にAA-2P、AA-2Gを添加して、細胞内メラニン量を上述の方法と同様に抽出し、吸光度を測定して生成メラニンの還元作用を検討した。すると、図8に示すように、メラニン生成抑制率は、添加1日目はAA-2P、AA-2Gともに同程度であったが、2日目ではAA-2Pが低下する傾向を示したのに対して、AA-2Gでは1日目とほぼ同じ抑制率を保った。

このようにAA-2P、AA-2Gは、両者とも細胞内でアスコルビン酸としての生理作用を発揮するが、その分解性の違いにより、AA-2Pは細胞内で速やかに分解されるが、AA-2Gは少量ずつ長期間にわたって分解される、いわば効果持続型の誘導体であるという特徴がみられる。

これら誘導体は、美白作用だけでなく、アスコ

ルビン酸の有する他の生理作用を化粧品中で発揮させるという点でも優れている。すなわち、アスコルビン酸では不安定なため検出できなかった生理作用が、誘導体として安定化させ、生体内でアスコルビン酸に転換することによって検出できるのである。たとえば、ヒト線維芽細胞でのコラーゲン合成活性(図9)・UVB傷害回復作用(図10)・UVB照射による細胞内過酸化脂質生成の抑制(図11)・サンバーンセルの生成の抑制(図12)などである。これ以外にも、近年免疫活性増強作用があることも報告されている³⁰⁾。これらの作用は、AA-2P、AA-2G両誘導体でみられるが、AA-2Gを分解する α -グルコシダーゼの活性の方が、AA-2Pを分解するアルカリフォスファターゼよりも持続的なため、これらの生理作用もAA-2Gの方が持続性があるというメリットがすべてに観察されている。このように、昔からなじみのあるアスコルビン酸の新たな機能の発見という点からも、誘導体化は大変興味深いと考えられる。

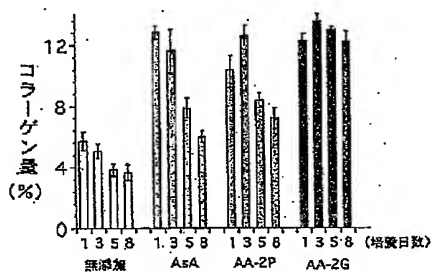


図9 コラーゲン合成促進作用

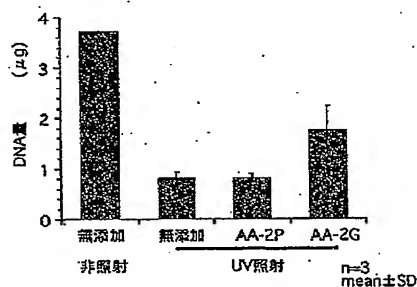


図10 UV傷害回復効果(7日後)

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
 取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

一方、油性性誘導体であるCIPもメラニン産生抑制効果を有することが報告されている。ヒト由来メラノーマ細胞にCIP終濃度が0.1, 0.05, 0.01 (w/v%) になるように添加し、37℃、5% CO₂ インキュベーター中で4日間培養し、トリプシンにより回収した細胞ペレットの色調を観察すると、図13に示すようにCIPはメラニン産生抑制効果を有することがわかる²⁰⁾。またSOD様活性をもつことも確認されているため、美白作用だけでなく油層での抗酸化作用も期待できる、今後開発の待たれる誘導体である。

8. おわりに

アスコルビン酸は以前より色素沈着抑制作用があることが明らかになっていたが、その不安定性のため化粧品分野での利用には困難があった。今回紹介したように、アスコルビン酸を安定化させた誘導体は、美白化粧品の配合には非常に好ましいものである。

現在、美白化粧品に用いられているアスコルビン酸誘導体としてはAA-2PとAA-2Gがあるが、化粧品製剤中の安定性や、効果の持続性といった観点からAA-2Gの方に薬学的メリットがあるように思われている。油性性誘導体CIPは、美白用薬剤としては未だ開発されていない薬剤であるが、今後のアスコルビン酸誘導体の新しい開発の方向性を示唆している化合物である。

さらに安定化させたことで、今まで発揮できなかったアスコルビン酸の作用、すなわち免疫活性増強も確認されている。このため、今後これらアスコルビン酸誘導体の、単なる美白剤としてだけではなく新たな用途開発が望まれる。

なお、CIPに関しては日光ケミカルズ株式会社に種々ご教示いただきました。感謝いたします。

参考文献

- 1) アスコルビン酸 (ビタミンC), ビタミン学 (II), 567-599, 日本ビタミン学会編
- 2) Aroca P., et al., *Biochem. Biophys. Acta.*, 1035, 266-275 (1990)
- 3) Barbara A. Gilcrest, Hee-Young Park, Mark S. Eller, Mina Yaar, *Photochemistry and Photobiology*, 63(1), 1-10 (1996)
- 4) Mead C. G., France F. J., *Biochemistry*, 8, 2652 (1969)
- 5) Mumma R. O., Verlangieri A. J., *Fed. proc.*, 29, 370 (1971)
- 6) Fluharty A. L., Steven R. L., Miller R.T., Shapiro S. S., Kihara H., *Biophys. Acta.*, 429, 508 (1976)
- 7) Hatanaka H., Ogawa Y., Egami F., *J. Biochem.*, 75, 861-866 (1974)

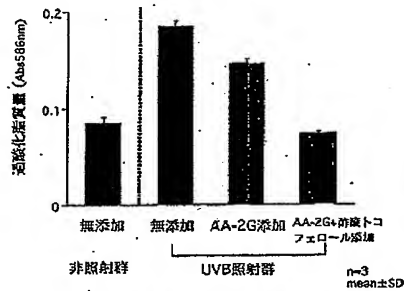


図11 過酸化脂質生成抑制作用

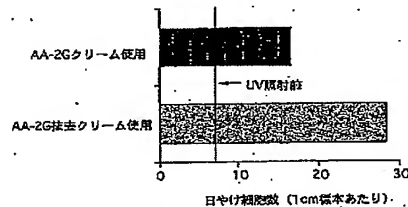


図12 サンバーンセル生成抑制効果

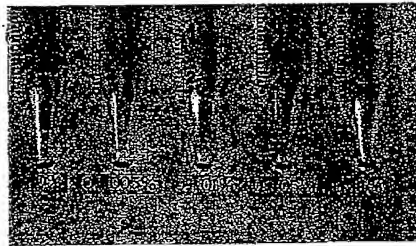


図13 メラニン産生抑制効果

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱いにあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

- 8) 稲垣長典, 山田真理子, ビタミン, 49(11), 439 (1975)
- 9) 山田潤, 国友勝, 寺田諒, 林栄一, 応用薬理, 11(6), 917~929 (1976)
- 10) 辻村卓, 吉川春寿, 長谷川忠男, 鈴木隆雄, 女子栄養大学紀要, 6, 35 (1975)
- 11) Mumma R. O., Verlangieri A. J., *Biochem. Biophys. Acta.*, 273, 249~253 (1972)
- 12) Barker E. M., Hammer D. C., March S. C., Tolbert B. M., Canham J. E., *Science*, 173, 826~827 (1971)
- 13) Verlangieri A. J., Mumma R. O., *Atherosclerosis*, 17, 37~48 (1973)
- 14) Bond A. D., *Fed. Proc.*, 31, 706 (1972)
- 15) Roy A. B., *Biochim. Biophys. Acta.*, 377, 356~363 (1975)
- 16) Mumma R. O., Mclell E. E., Verlangieri A. J., Barron G. P., *Nutr. Rep. Int.*, 6, 133~137 (1972)
- 17) Halver J. E., Johnson C. L., Smith R. R., Tolbert B. M., Baker E. M., *Fed. Proc.*, 31, 705 (1972)
- 18) 辻村卓, 吉川春寿, 長谷川忠男, 鈴木隆雄, ビタミン, 51, 215~219 (1977)
- 19) 稲垣長典, 西村千草, 鈴木恵美子, 荒川信彦: ビタミン, 53, 63~68 (1979)
- 20) 西山敏夫, 長沼雅子, 藤沼好守, 中嶋啓介, ビタミン, 56, 537~542 (1982)
- 21) Hatanaka H., Ogawa Y., Egami F., *J. Biochem.*, 75, 861~866 (1974)
- 22) 稲垣長典, 竹中育子, 荒川信彦, ビタミン, 51(8), 363~372 (1977)
- 23) Fluharty A. L., Stevens R. L., Miller R. T., Shapiro S. S., Kihara H., *Biochem. Biophys. Acta.*, 429, 508 (1976)
- 24) Cutolo E., Larizza A., *Gazz. chem. Italy*, 91, 964 (1961)
- 25) Clark V. M., Herthey J. W. B., Hutchinson, D. W., *Experientia*, 22, 425 (1966)
- 26) Nomura H. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 17, 381 (1969)
- 27) Mandai T., Yoneyama M., Sakai S., Muto M., Yamamoto I., *Carbohydr. Res.*, 232, 197 (1992)
- 28) 資料提供: 日光ケミカルズ株式会社
- 29) Oikawa A., Nakayasu M., *Int. J. Immunopharmac.*, 15, 319 (1993)
- 30) Tanaka M., Muto N., Gohda E., Yamamoto I., Enhancement by ascorbic acid 2-glycoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and Ig G productions by human peripheral blood lymphocytes, *Jpn. J. Pharmacol.*, 66, 451~456 (1994)

国内輸出入: 医薬品: 化粧品原料: 界面活性剤: 石油化学製品: 化学工業薬品一般



木村産業株式会社

〒103 東京都中央区日本橋本町4-9-2 Tel. 03(3663)3551(代)